



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“RIESGO DE TROMBOSIS ASOCIADO A AGENTES
ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS. REVISIÓN
SISTEMÁTICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTORES:

ANA CRISTINA AGUILERA PEÑA

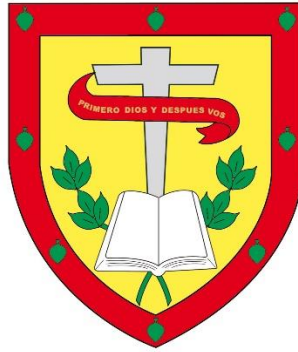
JENNIFER ISAYANA CAMPOVERDE QUEZADA

DIRECTORA: DRA. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“RIESGO DE TROMBOSIS ASOCIADO A AGENTES
ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS. REVISIÓN
SISTEMÁTICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTORES:

ANA CRISTINA AGUILERA PEÑA

JENNIFER ISAYANA CAMPOVERDE QUEZADA

DIRECTORA: DRA. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Ana Cristina Aguilera Peña portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º 0150283760 y Jennifer Isayana Campoverde Quezada portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º 0107559213. Declaramos ser las autoras de la obra: “Riesgo de trombosis asociado a agentes estimulantes de la eritropoyesis. Revisión Sistemática”, sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 27 de febrero de 2024

F: 
Ana Cristina Aguilera Peña.
C.I. 0150283760

F: 
Jennifer Isayana Campoverde Quezada
C.I. 0107559213

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "RIESGO DE TROMBOSIS ASOCIADO A AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS. REVISIÓN SISTEMÁTICA" realizado por ANA CRISTINA AGUILERA PEÑA con documento de identidad No. 0150283760 y JENNIFER ISAYANA CAMPOVERDE QUEZADA con documento de identidad No. 0107559213, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 27 de febrero de 2024

F: 

Dra. Karola Adriana Puente Mosquera
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Este trabajo lo dedico primeramente a Dios, quien ha sido mi guía en todo este proceso académico, dándome salud sabiduría e inteligencia para poder culminar con éxito mis estudios.

A mis padres, por ser el pilar más importante de mi formación profesional, brindándome su orientación, ánimo, comprensión y apoyo incondicional sin importar las dificultades.

A mis abuelos, por confiar en mí, alentarme e inspirarme cada día a seguir adelante y poner culminar este proceso.

A mi mejor amiga por acompañarme en los momentos de dificultad y siempre alentarme para seguir adelante ante todos mis sueños y metas.

Por último, dedico este trabajo a mi esfuerzo y perseverancia, que me han llevado a superar obstáculos y alcanzar mis metas.

- Cristina.

Le dedico el resultado de este trabajo a mis amados padres, quienes me han enseñado el significado de las palabras perseverancia y fuerza.

A mi hermano, quien a más de ser mi mejor amigo es el ser humano más noble que conozco, a ellos por ser pilares fundamentales en este proceso, por su amor incondicional y por creer en mí desde el primer día.

A Dani, por ser el motor de mis días y mi apoyo incondicional. Este logro no habría sido posible sin su amor y apoyo constante.

Finalmente quiero dedicar esta tesis a Samy, Emi y Peter, por apoyarme cuando más lo necesito, por extender su mano en momentos difíciles y por el amor brindado cada día, de verdad mil gracias hermanos, siempre los llevo en mi corazón.

-Isayana.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por darme la sabiduría, inteligencia y todas las herramientas para poder cumplir cada una de mis metas.

A mis padres por todo el esfuerzo y por darme la oportunidad de crecer como persona y profesional de la salud.

A toda familia que son el más grande apoyo y motivación, contribuyendo siempre en mi proceso de formación y dándome cariño sobre todas las cosas.

Expreso mi gratitud a mis docentes, los cuales fueron parte activa de mi formación académica, que gracias no solo a sus enseñanzas, sino a sus consejos y valores como docentes, nos impulsaron a ser mejores personas para posteriormente convertirnos en mejores profesionales de la salud. En especial al Dr. Freddy Cárdenas y a la Dra. Adriana Puente por guiarme y ayudarme en el desarrollo de este trabajo de titulación, teniéndome paciencia e impulsándome siempre a realizar un trabajo excelente.

Y por último agradezco a todas las personas que de alguna manera aportaron y fueron parte importante de mi proceso académico.

- Cristina.

Agradezco a Dios por guiarme a lo largo de este camino, por ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y debilidad.

A mis padres Walter y Mayra, por ser los principales promotores de mis sueños, por confiar y creer en mis expectativas, por los consejos, valores y principios que me han inculcado.

A mi tía Ceci, por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento, gracias.

Agradezco a mis docentes de la Universidad Católica de Cuenca, por haber compartido sus conocimientos a lo largo de la preparación de mi profesión, de manera especial, a la doctora Adriana Puente, tutora de nuestro proyecto de investigación, quien nos ha guiado con su paciencia y rectitud como docente y amiga. Al doctor Freddy Cárdenas quien con sus conocimientos y su trayectoria como médico y maestro ha sido fundamental en la culminación de esta tesis.

-Isayana

RESUMEN

Introducción: La relación entre el uso de estimulantes de factores de colonias eritrocíticas y patologías previas, predispone a enfermedad trombótica por diversos mecanismos, aún del todo no tan bien establecidos. A su vez, el uso de estimulantes de la eritropoyesis puede resultar en un incremento del recuento plaquetario por activación de megacariocitos, lo cual influye en la formación de trombos.

Objetivo: Determinar el riesgo de trombosis asociado a agentes estimulantes de la eritropoyesis. a partir de una revisión sistemática.

Metodología: Se planteó un estudio de tipo sistemático, con la declaración PRISMA para la búsqueda de literatura, en relación a esta se seleccionaron las bases de datos; Scopus y PubMed. Las estrategias de búsqueda se centraron en la identificación de términos Mesh, los cuales corresponden a: “hematics”, “erythropoiesis”, “thrombosis”.

Resultados: Varios estudios han establecido una relación directa entre el uso de estos agentes y el riesgo de trombosis. Su importancia resultó significativa cuando se consideraron las comorbilidades asociadas. Además, los riesgos fueron más evidentes al utilizar eritropoyetina para alcanzar un objetivo de hemoglobina de 13-15 g/dl, en comparación con los pacientes que lograron niveles entre 10,5 y 11,0 g/dl.

Palabras clave: Agentes estimulantes de la eritropoyesis, anemia, trombosis.

ABSTRACT

Introduction: The relationship between erythropoietic colony-stimulating factors and pre-existing pathologies predisposes to thrombotic disease through various mechanisms, which are not yet fully established. Additionally, erythropoiesis-stimulating agents may increase platelet count due to megakaryocyte activation, which influences thrombus formation.

Objective: To determine the risk of thrombosis associated with erythropoiesis-stimulating agents through a systematic review.

Methodology: A systematic study following the PRISMA statement for literature search was conducted, focusing on Scopus and PubMed databases. Search strategies centered on identifying MeSH terms: "hematites," "erythropoiesis," and "thrombosis."

Results: Several studies have determined a direct relationship between the use of these agents and the risk of thrombosis. Their significance was notable when associated comorbidities were considered. Furthermore, the risks were more evident when erythropoietin was used to achieve a hemoglobin target of 13-15 g/dL compared to patients with levels between 10.5 and 11.0 g/dL.

Keywords: Erythropoiesis-stimulating agents, anemia, thrombosis.

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	10
MÉTODOLOGÍA.....	13
Diseño del estudio: revisión bibliográfica tipo sistemática	13
Bases de datos	13
Estrategia de búsqueda	13
Fuentes de búsqueda.....	14
Criterios de inclusión y exclusión	16
Criterios de calidad metodológica.....	17
Recolección de datos	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIÓN.....	32
LIMITACIONES	33

INTRODUCCIÓN

La anemia es una condición frecuente en enfermos crónicos, pacientes con enfermedades inflamatorias, trastornos hematológicos, entre otros. Puede afectar la capacidad funcional del paciente, reducir su resistencia física y provocar una fatiga que puede ser incapacitante (1). A pesar del crecimiento tecnológico y económico, la anemia continúa significando un gran problema sanitario a nivel mundial (2). Podemos definirla como la concentración de hemoglobina (Hb) sanguínea menor a 12 g/dl y menor 13g/dl en mujeres y varones respectivamente. Es un hallazgo frecuente y se debe en gran parte a una eritropoyesis inadecuada (3,4). Esta condición tiene una alta prevalencia y puede llevar a una disminución o pérdida de la capacidad funcional y en general de la calidad de vida de los pacientes.

Las transfusiones de sangre son eficaces cuando se requiere un incremento rápido de los niveles de hemoglobina, sin embargo, los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) también ayudan al incremento de la misma, reduciendo la necesidad de estos procedimientos. Si los agentes se usan de modo adecuado son muy útiles y bien tolerados. No obstante, varios estudios han señalado un aumento de eventos tromboticos y un mayor riesgo de mortalidad asociado con el uso de estas sustancias en altas dosis o a largo plazo, de modo especial en pacientes que presentan ciertas comorbilidades (5,6).

La eritropoyetina (EPO) es una hormona que promueve la generación de glóbulos rojos en la médula ósea. Su función principal consiste en regular la eritropoyesis al influir en la proliferación, diferenciación y supervivencia de los progenitores uniéndose específicamente al receptor de la eritropoyetina (EPO-R) en estas células (7).

En los años 80 se desarrollaron dos tipos de eritropoyetina humana recombinante: la epoetina alfa y beta. Para el año 2002 se autorizó la comercialización de la darbepoetina alfa por la Agencia Europea del Medicamentos, esta favorece la eritropoyesis por el mismo mecanismo que la célula endógena, pero tiene una vida media tres veces superior a la eritropoyetina humana recombinante. Los agentes estimulantes de la eritropoyesis son drogas efectivas las cuales se caracterizan por mejorar la calidad de vida de los pacientes al regular la producción de hematíes en el organismo (8). El origen de estos significó un gran avance para tratar la anemia, consiguiendo de este modo ayudar en el control del nivel de hemoglobina mejorando de este modo los síntomas. A pesar de ello, varios estudios revelaron la ausencia de beneficios y la presencia de complicaciones al momento de emplear eritropoyetina para alcanzar un objetivo de hemoglobina 13-15 g/dl, en comparación con los pacientes que alcanzaron niveles entre 10,5 y 11,0 g/dl (9), por este motivo, se ha recomendado que la administración de estos agentes se realice en pacientes con niveles de hemoglobina por debajo de 10 g/dl, evitando alcanzar valores superiores a 13 g/dl, si esto ocurre se debería considerar la suspensión del tratamiento (10).

Previo al uso de eritropoyetina humana recombinante, era poco frecuente la incidencia de riesgos trombóticos como trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. Los especialistas se percataron de aumentos graves en la frecuencia de estos eventos de carácter trombótico. Se cree que el mecanismo preciso por el cual los AEE pueden contribuir a estos eventos está relacionado con el aumento de la viscosidad sanguínea y la activación de factores de coagulación. Esta relación se ha visto con mayor frecuencia en pacientes con afecciones oncológicas y enfermedad renal crónica (ERC). Sin embargo, a pesar de su alta prevalencia, la comprensión del mecanismo subyacente que vincula estos dos procesos sigue siendo limitada (11).

La presente investigación tuvo como objetivo conocer el riesgo en pacientes que utilizan agentes estimulantes de la eritropoyesis de presentar cuadros trombóticos. Se espera que los resultados de esta investigación contribuyan a mejorar la comprensión de esta relación y el motivo de la misma colabore a investigaciones futuras y ayude en la actualización tanto del área médica como para el público en general.

MÉTODOLOGÍA

Diseño del estudio: revisión bibliográfica tipo sistemática

Corresponde a estudio de tipo sistemático, en el cual se utilizó metodología de tipo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta analyses) (12) para la búsqueda de la literatura. De manera primordial en este estudio, se buscó determinar el riesgo de trombosis relacionado con el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis a partir de una revisión sistemática.

Bases de datos

Los estudios propuestos para la elaboración de esta revisión sistemática se seleccionaron de las siguientes fuentes de información: Scopus y Pubmed.

Estrategia de búsqueda

El método que se utilizó para elaborar la revisión sistemática corresponde al método PRISMA (12). A continuación, se muestra la descripción de la estrategia PICO:

- P: Todos los pacientes adultos con anemia que utilizaron AEE y presentaron trombosis
- I: Agentes estimulantes de la eritropoyesis
- C: En comparación con otras terapias.
- O: Trombosis.

En pacientes quienes tuvieron como consecuencia trombosis a causa de los agentes estimulantes de la eritropoyesis, ¿El uso de agentes estimulantes de eritropoyesis es un factor de riesgo trombótico?

Las estrategias de búsqueda se centraron en la identificación de términos MeSH, los cuales corresponden a los términos en inglés: “hemanitics”, “erythropoiesis”, “thrombosis”, y términos en español correspondiente a “darbepoetina” “eritropoyetina”, “anemia, “trombosis” “agentes estimulantes de la eritropoyesis” De igual manera, se utilizaron operadores boléanos correspondientes a “AND” y “OR”.

Fuentes de búsqueda

Se ha realizado una búsqueda electrónica en las bases de datos como Scopus (<https://www.scopus.com/>) y Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) para la identificación de investigaciones sobre el riesgo trombótico de agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes adultos.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda

PUBMED	((("thrombose"[All Fields] OR "thrombosing"[All Fields] OR "thrombosis"[MeSH Terms] OR "thrombosis"[All Fields] OR "thrombosed"[All Fields] OR "thromboses"[All Fields] OR "Blood Clot"[All Fields] OR ("thrombose"[All Fields] OR "thrombosing"[All Fields] OR "thrombosis"[MeSH Terms] OR "thrombosis"[All Fields] OR "thrombosed"[All Fields] OR "thromboses"[All Fields]) OR ("thrombosis"[MeSH Terms] OR "thrombosis"[All Fields] OR "thrombus"[All Fields])) AND ("erythropoiesis"[MeSH Terms] OR "erythropoiesis"[All Fields] OR "erythropoieses"[All Fields])) OR "agent erythropoiesis stimulating"[All Fields] OR ("hematinics"[Pharmacological Action] OR	20241	130
--------	--	-------	-----

	<p>"hematinics"[MeSH Terms] OR "hematinics"[All Fields] OR "haematinic"[All Fields] OR "haematinics"[All Fields] OR "hematinic"[All Fields]) OR "Hematopoietic Agents"[All Fields] OR "stimulating agent erythropoiesis"[All Fields] OR ("erythropoietin"[MeSH Terms] OR "erythropoietin"[All Fields] OR "epoetin alfa"[MeSH Terms] OR ("epoetin"[All Fields] AND "alfa"[All Fields]) OR "epoetin alfa"[All Fields] OR "erythropoietins"[All Fields] OR "erythropoietin s"[All Fields]) OR ("darbepoetin alfa"[MeSH Terms] OR ("darbepoetin"[All Fields] AND "alfa"[All Fields]) OR "darbepoetin alfa"[All Fields] OR "darbepoetin"[All Fields])) AND ("anaemia"[All Fields] OR "anemia"[MeSH Terms] OR "anemia"[All Fields] OR "anaemias"[All Fields] OR "anemias"[All Fields])</p> <p>Filters applied: Clinical Trial, Meta-Analysis, Systematic Review, in the last 5 years, Humans, English, Spanish, Adults</p>		
Scopus	<p>ALL ((thrombosis) OR (“Blood Clot”) OR (thromboses) OR (thrombus) AND (erythropoiesis) OR (“Agent, Erythropoiesis Stimulating”) OR (hematinic) OR (“Hematopoietic Agents”) OR (“Stimulating Agent, Erythropoiesis”) OR (erythropoietin) OR (darbepoetin) AND (anemia))</p>	1648	94

Fuente. Aguilera C, Campoverde J

Fecha de publicación: se utilizaron artículos publicados dentro de los últimos 5 años.

Criterios de inclusión y exclusión

Dentro de los criterios de inclusión aplicados para la selección de artículos para su posterior análisis, se encuentran:

- Artículos de los últimos 5 años
- Estudios en población adulta
- Idioma: inglés y español
- Artículos Open Access
- Estudios realizados en pacientes con anemia
- Estudios realizados en humanos
- Artículos originales, de cohorte y retrospectivos.
- Ensayo clínicos

Dentro de los criterios de exclusión aplicados para la desestimación de artículos, se encuentran:

- Casos clínicos
- Investigación de universidades publicadas en repositorios
- Revisiones bibliográficas
- Cartas al editor.
- Tesis de grado
- Estudios cualitativos

Criterios de calidad metodológica

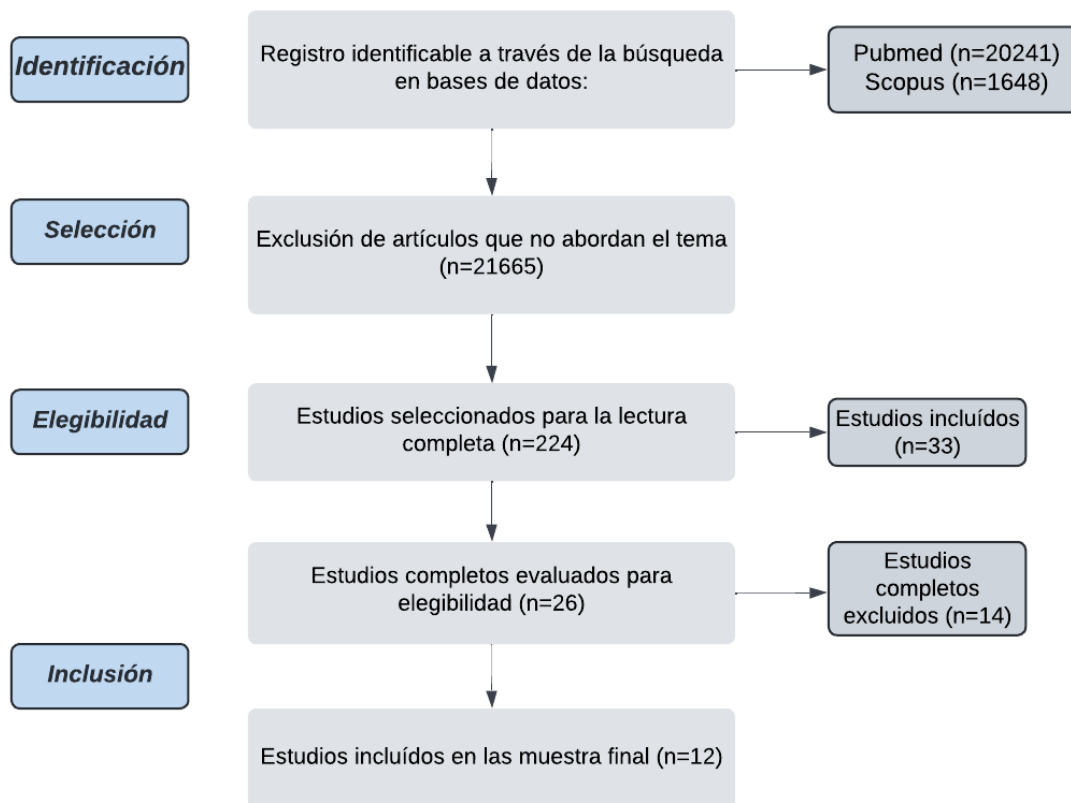
- Filtro 1: los investigadores principales del artículo de manera individual estuvieron a cargo de dicho filtro. El filtro 1 consistió en la lectura del título y abstracts de los artículos con el uso de la herramienta online “rayyan”, esta lectura se realizó el 27/01/2023 y permitió la recolección de los artículos que cumplían con los criterios de inclusión y del mismo modo el descarte de los criterios de exclusión.
- Filtro 2: el asesor metodológico resolvió las discrepancias del filtro el 02/01/2024.
- Filtro 3: se leyeron los artículos seleccionados a partir de los filtros anteriores, la lectura fue completada y se verificó que cada artículo cumpla con los criterios de inclusión y exclusión. En caso de no cumplir con dichos criterios fueron descartados para esta investigación.

Recolección de datos

Los investigadores que participaron en el filtro 2 y 3 terminaron la recolección de datos, realizando una base de datos mediante el uso de Microsoft Excel.

Se empleó la metodología del algoritmo PRISMA, siguiendo un proceso en el que se identificaron inicialmente los artículos pertinentes. Posteriormente, se llevó a cabo un cribado para seleccionar aquellos que cumplían con los criterios predefinidos. Finalmente, se incluyeron específicamente los artículos que satisfacían los mencionados criterios, como se ejemplifica a continuación:

Identificación de estudios a través de las bases de datos



RESULTADOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en las dos bases de datos mencionadas. Posteriormente, se llevó a cabo un proceso de cribado para seleccionar los artículos que serían incluidos en la revisión sistemática. El cribado se centró en artículos publicados en los últimos 5 años, escritos en inglés y español, que se enfocarán en población adulta y que cumplieran con los tipos de estudios establecidos en los criterios de inclusión de este trabajo.

La selección de artículos se llevó a cabo mediante la revisión de títulos y resúmenes. Se excluyeron duplicados y aquellos que no cumplían con nuestros criterios seleccionados. Como resultado de la búsqueda en las bases de datos establecidas, se identificaron

inicialmente 26 estudios. Entre ellos se incluyeron metaanálisis, reportes de casos, series de casos y ensayos clínicos. Sin embargo, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se descartaron 14 estudios, dejando un total de 12 artículos para el estudio posterior.

Los resultados que se muestran en la tabla 3 evidencian el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis. Como ya se mencionó los agentes estimulantes de la eritropoyesis corrigen la anemia, pero pueden aumentar el riesgo de efectos adversos cardiovasculares, mortalidad por todas las causas y eventos trombóticos.

Finalmente, en la Tabla 4 se presentan los 12 artículos seleccionados, de los cuales 10 pertenecen al cuartil 1 y 2 al cuartil 4. Se incluye además el nombre de la revista en la que fueron publicados y los años correspondientes, abarcando el período desde 2019 hasta 2023.

Tabla 3. Estudios analizados para describir riesgo trombótico de los AEE

Autor	Diseño	Muestra	Resultados	Conclusión
Park LC, et al. (13)	Estudio prospectivo multicéntrico fase II	5 años (50 pacientes)	El estudio clínico inscribió a 50 pacientes con linfoma difuso de células B grandes que recibieron rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) tenían niveles de hemoglobina <10,0 g/dl después de un máximo de tres ciclos de R-CHOP y recibieron ≥ 4 dosis fijas y dosis de darbepoetina (360 μg) una vez cada 3 semanas.	Cuando los AEE produjeron niveles de hemoglobina >12 g/dl, el riesgo de muerte aumentó significativamente. Se identificó un evento trombótico, que se reconoce como un efecto secundario importante de los AEE. Los AEE no afectan el crecimiento de las células DLBCL mediada por rituximab en las condiciones experimentales que se utilizaron, y el uso apropiado de AEE puede ser eficaz y seguro para estos pacientes y anemia después de R-CHOP.
Locatelli F, et al. (14)	Ensayo aleatorizado multicéntrico	3,4 años (2818 pacientes)	Un total de 2.818 pacientes fueron aleatorizados, recibieron metoxi polietilenglicol-epoetina beta o un agente de referencia. se produjo en 925 pacientes (72%) muertes (por cualquier causa) y en 359 pacientes (28%) infartos de miocardio o accidentes cerebrovasculares no mortales. Los eventos tromboembólicos (32,8% en el grupo de	Los AEE son eficaces para corregir la anemia y mantener las concentraciones de hemoglobina en la mayoría de los pacientes con ERC, aunque se han planteado preocupaciones de seguridad sobre riesgos cardiovasculares y trombóticos más elevados cuando estos agentes se administran en

			metoxipolietilenglicol-epoetina beta versus 34,5% en el grupo de referencia) eran similares.	dosis más altas o cuando el objetivo de hemoglobina es >13 g/dl
Nishi H, et al. (15)	Ensayo clínico aleatorizado	2,5 años (3063 pacientes)	La mortalidad por todas las causas tendió a ser mayor en los grupos con mayor variabilidad de la hemoglobina. Entre los eventos adversos de interés, los eventos cardiovasculares ocurrieron con mayor frecuencia con 8,5 por 100 personas-año, seguidos de los eventos infecciosos con 4,5 y los eventos trombóticos con 2,4 por 100 personas-año siendo este último un riesgo mínimo.	El cumplimiento del rango objetivo de nivel de hemoglobina en sangre, 11,0 a 12,5 g/dl en este estudio, no mostró una asociación significativa con la mortalidad o los eventos adversos trombóticos en el presente estudio.
Biswas, G, et al. (16)	Ensayo clínico prospectivo y aleatorizado	274 pacientes	Un total de 274 pacientes con cáncer avanzado que recibieron quimioterapia mielosupresora y que tenían una Hb inicial <11 g/dl y que recibieron darbepoetina. Su mediana de Hb basal fue de 8,9 g/dl, que aumentó a 11,2 g/dl al final del tratamiento iniciado, junto con una mejoría de la sintomatología.	En ensayos controlados aleatorios posteriores, no se ha demostrado que el temor inicial de que la darbepoetina se asocie con mayores eventos adversos cardiovasculares o tromboembólicos en comparación con el placebo. el uso correcto de AEE para tratar la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora es apropiado, seguro y beneficioso.

Amer AF, et al. (17)	Estudio prospectivo y retrospectivo combinado	140 días (1460 pacientes)	El tratamiento con epoetina alfa aumentó la Hb más que en el grupo de placebo ($1,6 \pm 2,0$ g por decilitro frente a $1,2 \pm 1,8$ g por decilitro, $P < 0,001$). En comparación con el placebo, la epoetina alfa se asoció con un aumento significativo en la incidencia de eventos tromboticos (índice de riesgo, 1,41; IC del 95 %, 1,06 a 1,86).	El tratamiento con epoetina alfa se asocia con un aumento en la incidencia de eventos tromboticos. Los porcentajes de eventos adversos informados en nuestro estudio, TVP, embolia pulmonar, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, fueron del 4,2%, 2,56%, 0% y 0,85%, respectivamente.
Gascón P, et al (18)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	2516 pacientes	La darbepoetina alfa fue superior al placebo para la transfusión o la Hb menor o igual a 8,0 g/dl desde la semana 5 hasta el final del período de tratamiento de eficacia. Se notificaron efectos adversos embólicos y tromboticos graves con mayor frecuencia con darbepoetina alfa que con placebo. Los EA notificados con más frecuencia en la categoría de eventos embólicos y tromboticos fueron embolia pulmonar (1,6 % darbepoetina alfa, 1,0 % placebo) y trombosis venosa profunda (1,1 % darbepoetina alfa, 1,1 % placebo).	La darbepoetina alfa dosificada hasta un límite máximo de Hb de 12,0 g/dL no fue inferior al placebo en cuanto a seguridad general y redujo significativamente las probabilidades de transfusión o Hb menor o igual a 8,0 g/dL en pacientes anémicos.

Hayashi T, et al (19)	Ensayo clínico aleatorizado	73,5 semanas (419 pacientes)	Se inscribieron 491 pacientes con ERC sin diabetes y con hemoglobina <10 g/dl. Se produjeron eventos cardiovasculares en 19 (8%) y 16 (7%) pacientes asignados a los grupos de hemoglobina alta y hemoglobina baja, respectivamente. se utilizaron dosis altas de AEE para lograr niveles altos de hemoglobina objetivo.	El número de pacientes con eventos adversos graves no fue significativamente diferente entre los dos grupos. No se informaron eventos tromboembólicos. <i>Los análisis</i> sugirieron que los malos resultados podrían no haber sido el resultado del logro de un nivel más alto de hemoglobina en sí, sino de toxicidades asociadas con dosis altas de AEE.
Kaufner L, et al (20)	Ensayo clínico aleatorizado	1880 pacientes	En un análisis de un estudio de 1880 participantes, se encontró que la administración de eritropoyetina con suplementos de hierro reduce la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos. Las dosis más altas de eritropoyetina con hierro aumentaron las concentraciones de hemoglobina antes de la cirugía, pero en dosis más bajas cualquier efecto no estuvo claro.	Se demostró que la rHuEPO redujo la necesidad de transfusión alogénica perioperatoria sin aumentar el riesgo de trombosis venosa profunda, presión arterial alta u otras experiencias adversas.

Horváth E, et al (21)	Estudio de cohorte	5219 pacientes	Los pacientes con SMD que recibieron tratamiento con AEE tuvieron un riesgo 1,6 veces mayor de IM y un riesgo casi dos veces mayor de ACV. El HR ajustado para trombosis fue de 1,04 (IC del 95 %: 0,57 a 1,89) en comparación con los pacientes con SMD sin AEE. En pacientes con MM con AEE en comparación con pacientes sin AEE, los HR fueron 1,41 (IC del 95 %: 0,96–2,08) para trombosis, 1,23 (IC del 95 %: 0,68–2,20) para IM y 1,63 (IC del 95 %: 0,96–2,77) para ACV.	Los resultados indican que los pacientes con SMD que recibieron tratamiento con AEE enfrentaron un riesgo significativo de experimentar un IM y un riesgo mayor de sufrir un ACV en comparación con aquellos que no recibieron dicho tratamiento. Del mismo modo el riesgo de trombosis aumentó al usar dicha terapia. Por otro lado, en pacientes con MM que recibieron AEE en comparación con aquellos que no lo hicieron, no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de trombosis, IM o ACV.
Palmer S, et al (22)	Ensayo clínico aleatorizado	10 452 pacientes.	En un estudio realizado en pacientes con ERC, el objetivo de hemoglobina más alto se asoció con mayores riesgos de ACV (riesgo relativo (RR), 1,51 (IC del 95 %, 1,03 a 2,21)), hipertensión (RR, 1,67	El tratamiento con AEE que resultó en niveles más altos de Hb aumentó el riesgo de accidente cerebrovascular, empeoramiento de la hipertensión y trombosis más que las estrategias que dieron

			(IC, 1,31 a 2,12)) y trombosis (RR, 1,33 (IC, 1,16 a 1,53)) en comparación con un objetivo de hemoglobina más bajo.	como resultado niveles inferiores de Hb (placebo, ningún tratamiento o dosis más bajas de AEE).
Vinhas J, et al. (23)	Ensayo clínico aleatorizado	7904 pacientes	Se incluyeron 709 pacientes con ERC tratados con AEE y se mostró que los pacientes asignados aleatoriamente a un objetivo de hemoglobina más alto tenían un mayor riesgo de trombosis y ACV que aquellos asignados a un objetivo de Hb más bajo o ningún tratamiento.	El tratamiento con AEE en pacientes con ERC puede estar asociado con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares graves. Al iniciar un AEE, los médicos deben controlar activamente la concentración de hemoglobina, teniendo en cuenta los objetivos y riesgos de esta terapia.
Chung E, et al (24)	Ensayo clínico aleatorizado	9237 pacientes	En un estudio de 9237 individuos. Los efectos comparativos de todos los AEE en comparación con otros AEE, placebo o ningún tratamiento sobre la mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, la trombosis del acceso	La efectividad comparativa de diferentes AEE sobre estos resultados no fue concluyente debido a la escasez de datos. La epoetina alfa, la epoetina beta, la darbepoetina alfa y la metoxipolietilenglicol-epoetina beta aumentaron las probabilidades de hipertensión en un grado similar en comparación con el placebo. No hubo

			vascular, la insuficiencia renal y la dificultad para respirar fueron inciertos.	diferencias en cuanto a sus efectos sobre la muerte (cualquier causa y cardiovascular), infarto de miocardio, eventos cardiovasculares importantes, trombosis del acceso vascular.
<p>MACE: (Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores); AEE: (Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis); PA: (Presión Arterial); DI (Diálisis); DLBCL: (Linfoma Difuso de Células B); Hb; (Hemoglobina); EA: (Efectos Adversos); rHuEPO: (Eritropoyetina Humana Recombinante); SMD: (Síndrome Mielodisplásico); ACV: (Accidente Cerebro Vascular); IM: (Infarto de Miocardio); HR: (Índice de riesgo)</p>				

Fuente: Aguilera C, Campoverde J

Tabla 4. Revistas correspondientes a los estudios analizados.			
TÍTULO	AÑO	REVISTA	CUARTIL
Cardiovascular Safety and All-Cause Mortality of Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Beta and Other Erythropoiesis-Stimulating Agents in Anemia of CKD: A Randomized Noninferiority Trial	2019	Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN	Q1
The effects of erythropoiesis-stimulating agents on the management of chemotherapy-induced anemia and tumor growth in diffuse large B-cell lymphoma patients	2019	International Journal of Cancer	Q1
Infectious Risk and Variability of Hemoglobin Level in Patients Undergoing Hemodialysis	2023	Kidney International Reports	Q1
Role of Cresp in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients: A real-world clinical practice audit	2020	South Asian Journal of Cancer	Q4
Erythropoietin as a prophylactic measure against anemia in critically ill patients: A combined prospective and retrospective study.	2022	Anaesthesia, Pain and Intensive Care	Q4
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Noninferiority Study of the Long-Term Safety and Efficacy of Darbepoetin Alfa for Chemotherapy-	2020	Journal of Thoracic Oncology	Q1

Induced Anemia in Patients with Advanced NSCLC			
Darbepoetin alfa in patients with advanced ckd without diabetes: randomized, controlled trial	2020	Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN	Q1
Erythropoietin plus iron versus control treatment including placebo or iron for preoperative anaemic adults undergoing non-cardiac surgery.	2020	Cochrane Database of Systematic Reviews	Q1
Erythropoiesis-stimulating agents and cardiovascular events in patients with myelodysplastic syndrome and multiple myeloma	2018	Clinical Epidemiology	Q1
Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease	2010	Annals of Internal Medicine	Q1
Treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease does not lower mortality and may increase cardiovascular risk: a meta-analysis	2012	Nephron	Q1
Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis	2023	Cochrane Database of Systematic Reviews	Q1

Fuente: Scimago Journal Rank (SJR).

DISCUSIÓN

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis como la eritropoyetina y sus análogos, se utilizan en diversas condiciones médicas para tratar la anemia y mejorar la función de transporte de oxígeno en el cuerpo, estos son útiles en ciertas enfermedades que producen anemia de la inflamación o anemia de los trastornos crónicos. Entre las ventajas de estos fármacos se ha observado que su uso adecuado puede tener varios beneficios, incluida la reducción de la necesidad de transfusiones sanguíneas en pacientes con anemia, como lo menciona **Gascón et al.** (19), quien destaca la seguridad y eficacia de la darbepoetina alfa dosificada hasta un límite de 12 g/dl. El autor asegura que la terapia con AEE redujo significativamente las probabilidades de transfusión sanguínea en su grupo de estudio, esto se puede explicar al aumentar los niveles de hemoglobina, ya que estos agentes pueden mejorar la capacidad del organismo para transportar oxígeno. Sin embargo, en este estudio se observaron efectos adversos graves relacionados con la formación de coágulos sanguíneos, con mayor frecuencia en el grupo de pacientes que recibieron darbepoetina alfa en comparación con aquellos que recibieron placebo. **Kaufner et al.** (21) asegura que la eritropoyetina humana recombinante disminuyó la necesidad de transfusiones perioperatorias sin aumentar el riesgo de trombosis venosa profunda, presión arterial alta u otras complicaciones adversas en su estudio clínico. **Horváth et al** (22) establece que en el grupo de pacientes con MM, no se encontraron diferencias significativas en los riesgos de trombosis, IM o ACV entre aquellos que recibieron AEE y los que recibieron otras terapias.

En pacientes con anemia que usan agentes estimuladores de la eritropoyesis, encontraron que las fluctuaciones en los niveles de hemoglobina predecían la mortalidad y eventos adversos cardiovasculares. Sin embargo, **Nishi et al.** (16) en su ensayo clínico, mencionan

que el tratamiento con estos agentes, no asocia eventos cardiovasculares y trombosis con la variabilidad de la hemoglobina, destaca en su estudio un mayor riesgo de eventos infecciosos en comparación con eventos trombóticos. **Biswas et al.** (17) concuerdan con lo antes mencionado, asegurando que el uso adecuado de AEE para tratar la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora es apropiado, seguro y beneficioso. **Hayashi et al.** (20) informa que los análisis indicaron que los resultados adversos podrían no haberse originado directamente por alcanzar niveles superiores de hemoglobina, si no, por las toxicidades vinculadas a dosis elevadas de agentes estimuladores de la eritropoyesis. Es esencial destacar que la relación entre la variabilidad de la hemoglobina y los eventos trombóticos puede variar según las características específicas de la población estudiada y los tratamientos aplicados. Además, factores individuales, como la presencia de otras comorbilidades o el estado de salud general del paciente, también pueden influir en esta asociación.

Los estudios analizados determinan que los agentes estimulantes de la eritropoyesis son importantes factores de riesgo al momento de su administración, esto se ve relacionado con el nivel objetivo de hemoglobina, la dosis administrada y la patología adyacente, como lo demuestran **Park et al.** (14) en su ensayo clínico, pues menciona que cuando los AEE ocasionaron niveles de Hb >12 g/dl el riesgo de mortalidad aumentó de manera significativa, lo cual concuerda con el estudio realizado por **Locatelli et al.** (15) quien además de esto, también menciona una relación dosis-efecto, afirmando que a mayores dosis de estos fármacos, mayor riesgo trombótico se podrían presentar. **Amer et al.** (18) en su estudio clínico comparando la epoetina alfa frente al placebo, destaca que hubo un aumento importante de la Hb en el primer grupo asociándolo con un incremento en la incidencia de eventos trombóticos siendo la trombosis venosa profunda la más prevalente (4,2%). **Vinhas et al** (24) sugiere que establecer un objetivo de hemoglobina más alto en

pacientes con enfermedad renal crónica tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis, está asociado con un aumento del riesgo de trombosis y accidente cerebrovascular en comparación con objetivos de hemoglobina más bajos o sin tratamiento. Esto resalta la importancia de una cuidadosa selección del objetivo de hemoglobina al iniciar el tratamiento con AEE. **Palmer et al** (23) En su investigación identificó una relación importante entre el establecimiento de un objetivo de hemoglobina más elevado y la presencia de un riesgo aumentado de complicaciones adversas, como accidente cerebrovascular, hipertensión y trombosis. En cuanto a **Horváth et al** (22) menciona que en los pacientes con SMD que recibieron tratamiento con AEE, se observó un riesgo 1,6 veces mayor de infarto de miocardio (IM) y un riesgo casi duplicado de ACV en comparación con aquellos que no recibieron esta terapia. Además, aunque el riesgo de trombosis no alcanzó significación estadística, hubo una tendencia al aumento de este riesgo en pacientes tratados con AEE.

En un estudio realizado por **Chung et al** (24) los resultados sugieren que hay incertidumbre en cuanto a los efectos comparativos de todos los agentes estimulantes de la eritropoyesis en relación con otros AEE, placebo o la ausencia de tratamiento en varios datos importantes, incluyendo mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y trombosis del acceso vascular. La insuficiencia de información adecuada ha resultado en una falta de conclusiones definitivas sobre la efectividad relativa entre diferentes agentes en relación con estos resultados. En otras palabras, no se puede llegar a una determinación definitiva sobre si un AEE es más efectivo o seguro que otro en términos de riesgos.

CONCLUSIÓN

El estudio aborda la relación entre agentes estimulantes de la eritropoyesis y el riesgo trombótico. Según la investigación, esta asociación no resultó significativa, sin embargo, es crucial señalar que la variabilidad en los resultados resalta la importancia de tener en cuenta las comorbilidades y las condiciones específicas de los pacientes.

Además, se destaca la diversidad de resultados en relación con diferentes agentes estimulantes de la eritropoyesis, como la darbepoetina. Aunque algunos estudios mostraron su eficacia y seguridad, en otros se observó un aumento del riesgo trombótico. A pesar de que existen otras terapias que han demostrado ser alternativas significativas al uso de estos agentes, estas están en constante estudio para evaluar su eficacia y, sobre todo, analizar los riesgos asociados en comparación con los agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Por lo tanto, se sugiere la necesidad de llevar a cabo estudios más amplios para lograr una comprensión más completa de esta asociación y, así, mejorar la toma de decisiones clínicas en cuanto a la elección de tratamientos.

LIMITACIONES

En este trabajo podemos definir varias limitaciones. Dado que los estudios analizados pueden haber incluido diferentes dosis y poblaciones de pacientes, la extrapolación de los resultados puede ser limitada. Así como, la duración del seguimiento en algunos estudios puede no ser lo suficientemente larga como para captar todos los posibles efectos adversos a largo plazo de los tratamientos con eritropoyetina o agentes estimuladores de la eritropoyesis. A pesar de estas limitaciones, los estudios analizados incluyeron una variedad de pacientes con diferentes condiciones médicas y características demográficas, lo que permite una evaluación más completa de la eficacia y seguridad de los tratamientos con eritropoyetina y sus posibles efectos adversos. Del mismo modo, en estos estudios se compararon diferentes tratamientos entre los AEE o con placebos, lo que proporcionó información valiosa sobre las opciones de tratamiento disponibles y sus respectivos beneficios y riesgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Loprinzi C, Patnaik M. Role of erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in patients with cancer. UpToDate. 2022. Disponible en: https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/role-of-erythropoiesis-stimulating-agents-in-the-treatment-of-anemia-in-patients-with-cancer?search=TROMBOSIS%20Y%20AGENTES%20ESTIMUANTES%20DE%20ERITROPOYESIS&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H264001313
2. Alvarado C, Yanac R, Marron E, et al. Avances en el diagnóstico y tratamiento de deficiencia de hierro y anemia ferropénica. An Fac Med. 2022;83(1):65–69. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832022000100065
3. Causland F, Claggett B, Burdmann E, et al. Tratamiento de la anemia con darbepoetina antes del inicio de la diálisis y resultados clínicos: análisis del ensayo para reducir los eventos cardiovasculares con la terapia con aranesp (TREAT). Am J Kidney Dis. 2019; 73(3):309–315. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.10.006>
4. Jacović S, Jovanović M, Hamzagić N, Pavlović R, Petrović D. Resistencia a la eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis. Acta Fac Medicae Naissensis 2019;36(1):5–14. Disponible en: <https://scidar.kg.ac.rs/handle/123456789/8351>
5. Kaur M, Khatri K, Kankaria A, Dhir T, Arora H. Efficacy and safety of combined administration of erythropoietin and iron in comparison to iron therapy alone in

- orthopaedic surgery: systematic review and metanalysis. *Acta Ortop Mex* 2021; 35(6):547–556. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35793256/>
6. García L, Arrija I, Veiga MP, Espinosa J. Protocolo diagnóstico de las anemias en el paciente oncológico. *Medicine* 2021;13(26):1483–1490. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541221000317>
 7. Peralta M, Zanguña L, Cruz S. Niveles de eritropoyetina y reticulocitos en residentes de bajas alturas migrantes a medianas alturas. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2017; 49(4): 535-539. DOI: 10.18273/revsal.v49n4-2017002
 8. Cabrera García L, Ruiz Antorán B, Sancho López A. Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. *Información Terapeutica del Sistema Nacional de Salud* 2009;33(1):3–9. Available from: <https://medes.com/publication/49746amp/Help.aspx?src=privacypolicy>
 9. Andrade L. Agentes estimulantes de la eritropoyesis. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2019; 28(2):73-2. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/393>
 10. Ortega L, Contreras G. El impacto clínico de los efectos fisiológicos de la eritropoyetina y de los agentes estimulantes de la eritropoyetina en la incidencia de malignidad, trombosis e hipertensión: más allá de la anemia. *Revista nefrología*. 2009;29(4):288-294. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699509003577>
 11. Martínez C, et al. Trombosis en pacientes con neoplasias. *Revista de Hematología*. 2019;20(2). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2019/re192b.pdf>

12. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790–9.
13. Park L, Song Y, Kim D, Kim M, et al. The effects of erythropoiesis-stimulating agents on the management of chemotherapy-induced anemia and tumor growth in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Int J Cancer* [Internet]. 2019;145(9):2459–67. DOI: 10.1002/ijc.32328
14. Locatelli F, Hannedouche T, Fishbane S, Morgan Z, et al. Cardiovascular safety and all-cause mortality of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta and other erythropoiesis-stimulating agents in anemia of CKD: A randomized noninferiority trial. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2019;14(12):1701–10. DOI: 10.2215/CJN.01380219
15. Nishi H, Wang J, Onishi Y, Nangaku M. Infectious risk and variability of hemoglobin level in patients undergoing hemodialysis. *Kidney International Reports* [Internet]. 2023;8(9):1752–60. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.06.004
16. Biswas G, Pandey A, Ghadyalpatil N, Lokeshwar, et al. Role of Cresp® in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients: A real-world clinical practice audit. *South Asian J Cancer* [Internet]. 2020;09(01):59–61. DOI: 10.4103/sajc.sajc_246_19
17. Amer A, Elatrozy H, Elatrozy H, El Mourad M. Erythropoietin as a prophylactic measure against anemia in critically ill patients: A combined prospective and retrospective study. *Anaesth Pain Intensive Care* [Internet]. 2022 ;26(5):633–9. DOI: 10.35975/apic.v26i5.1481

18. Gascón P, Nagarkar R, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Noninferiority Study of the Long-Term Safety and Efficacy of Darbepoetin Alfa for Chemotherapy-Induced Anemia in Patients With Advanced NSCLC. *Journal Thoracic Oncology* [Internet]. 2020;15(2):190–202. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.10.005
19. Hayashi T, Maruyama S, Nangaku M, Narita I, Hirakata H, Tanabe K, et al. Darbepoetin Alfa in patients with advanced CKD without diabetes: Randomized, controlled Trial. *Clinical Journal of the American Society Nephrology* [Internet]. 2020;15(5):608–15. DOI: 10.2215/CJN.08900719
20. Kaufner L, Heymann C, Henkelmann A, Pace NL, Weibel S, Kranke P, et al. Erythropoietin plus iron versus control treatment including placebo or iron for preoperative anaemic adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Library* [Internet]. 2020;2020(8). DOI: 10.1002/14651858.CD012451.pub2
21. Horváth E, Suttorp M, Frederiksen H, Hoekstra T, Dekkers OM, Pedersen I, et al. Erythropoiesis-Stimulating Agents and Cardiovascular Events in Patients with Myelodysplastic Syndrome and Multiple Myeloma. *Clinical Epidemiology* [Internet]. 2018;10:1371–80. DOI: 10.2147/cep.s172306
22. Palmer S, Navaneethan S, Craig J, Johnson D, Tonelli M, Garg A, Pellegrini F, Ravani P, Jardine M, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 2010;153(1):23-33. DOI: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00252.
23. Horváth E, Suttorp M, Frederiksen H, Hoekstra T, et al. Erythropoiesis-stimulating agents and cardiovascular events in patients with myelodysplastic syndrome and multiple myeloma. *Clinical Epidemiology* [Internet]. 2018; 10:1371–80.

Disponibile en: <https://www.dovepress.com/erythropoiesis-stimulating-agents-and-cardiovascular-events-in-patient-peer-reviewed-fulltext-article-CLEP>

24. Chung E, Palmer S, Saglimbene V, Craig J, Tonelli M, Strippoli G. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2023; 2(2):CD010590. DOI: 10.1002/14651858.CD010590.pub3.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Ana Cristina Aguilera Peña portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º 0150283760 y Jennifer Isayana Campoverde Quezada portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º 0107559213. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “Riesgo de trombosis asociado a agentes estimulantes de la eritropoyesis. Revisión sistemática” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 27 de febrero de 2024

F: 
Ana Cristina Aguilera Peña.
C.I. 0150283760

F: 
Jennifer Isayana Campoverde Quezada
C.I. 0107559213